

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

19



Octrooiraad
Nederland

11 Publikatienummer: 9202078

12 A TERINZAGELEGGING

21 Aanvraagnummer: 9202078

22 Indieningsdatum: 30.11.92

51 Int.Cl.5:
A01N 37/22, C07C 233/00,
C07C 235/00, C07C 323/22,
A01N 37/30, C07D 325/00,
C07H 3/00

43 Ter inzage gelegd:
16.06.94 I.E. 94/12

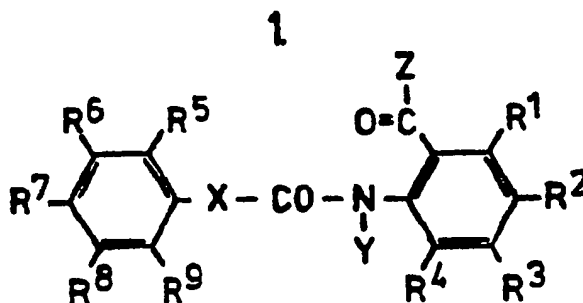
71 Aanvrager(s):
Rijkslandbouwuniversiteit Wageningen
te Wageningen

72 Uitvinder(s):
Anton Blaakmeer te Wageningen. Teris Andre
van Beek te Opheusden. Aede de Groot
te Wageningen. Joseph Johannes Antonius
van Loon te Bennekom. Louis Menase
Schoonhoven te Wageningen

74 Gemachtigde:
Ir. L.C. de Bruijn c.s.
Nederlandsch Octrooibureau
Scheveningseweg 82
2517 KZ 's-Gravenhage

54 Nieuwe N-acyl-antranilzuurverbindingen en toepassing van N-acyl-antranilzuurverbindingen bij de bestrijding van insecten

57 Beschreven wordt de toepassing van een N-acyl-antranilzuurverbinding met formule 1, waarin: R^1 t/m R^9 een waterstofatoom, halogeenatoom, alkylgroep, fenylgroep, hydroxylgroep, alkoxygroep, acyloxygroep of een suikerrest voorstellen, waarbij twee naburige groepen van R^1 t/m R^9 ook een alkyleendioxygroep kunnen voorstellen; X een directe binding of een eventueel met een of meer alkylgroepen of hydroxylgroepen gesubstitueerde alkeen-, alkenyleen- of alkynyleengroep voorstelt; Y een waterstofatoom of een alkylgroep voorstelt; en Z een waterstofatoom, methylgroep, hydroxylgroep, alkoxygroep, mercaptogroep, alkylthiogroep, aminogroep of mono- of di-alkyl-aminogroep voorstelt, of een zout daarvan, bij de bestrijding van insecten, in het bijzonder van de orde Lepidoptera, meer in het bijzonder van de familie Pieridae, meer in het bijzonder van het geslacht Pieris. Tevens worden nieuwe werkzame stoffen en gewasbeschermingsmiddelen beschreven.



NL A 9202078

De aan dit blad gehechte afdruk van de beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en) bevat afwijkingen ten opzichte van de oorspronkelijk ingediende stukken; deze laatste kunnen bij de Octrooiraad op verzoek worden ingezien.

Nieuwe *N*-acyl-antranilzuurverbindingen en toepassing van *N*-acyl-antranilzuurverbindingen bij de bestrijding van insecten.

De uitvinding heeft betrekking op de toepassing van *N*-acyl-antranilzuurverbindingen bij de bestrijding van insecten, in het bijzonder van bepaalde vlinderachtigen en op een groep nieuwe *N*-acyl-antranilzuurverbindingen die voor die toepassing bruikbaar zijn. De uitvinding heeft tevens betrekking op gewasbeschermingsmiddelen die een dergelijke *N*-acyl-antranilzuurverbinding bevat.

Bestrijding van insecten in land- en tuinbouw berust meestal op vergiftiging van de insecten met chemische middelen. Deze bestrijdingswijze heeft grote nadelen, omdat de middelen zelf, mede wegens de grote toe te passen hoeveelheden, vrijwel altijd bezwarend zijn voor het milieu en omdat bij langdurige bestrijding resistentie optreedt, die de bestrijding vruchteloos maakt. Een andere bestrijdingswijze, die minder gevaar voor de omgeving en minder kans op resistentie oplevert, is gebaseerd op de werking van signaalstoffen van de te bestrijden insecten. Deze signaalstoffen regelen de communicatie tussen individuen van de insectensoort of tussen de soort en andere organismen. Zo worden bij wijze van insectenbestrijding de z.g. sexferomonen gebruikt als lokstoffen, waarbij de aangetrokken insecten vervolgens rechtstreeks worden uitgeschakeld, dan wel worden gebruikt als signaal voor het begin van een behandeling van de te beschermen gewassen met klassieke bestrijdingsmiddelen.

Van een aantal insecten, waaronder van een aantal vlinderachtigen, is bekend dat zij bij het leggen van eieren een stof afscheiden die voor soortgenoten of soms ook voor verwante soorten een signaal is dat de plaats waar de stof is afgescheiden bezet is. Het gevolg is dat andere insecten worden afgeschrikt en aldus plaatselijk kunnen worden bestreden. Deze signaalstoffen worden wel aangeduid als "Oviposition Deterring Pheromones" (ODP). Van het koolwitje (*Pieris brassicae*), dat voor sommige gewassen een belangrijke plaag vormt, is een dergelijk afschrikmechanisme beschreven (Rothschild en Schoonhoven, Nature 266, 352-355 (1977)) en is ook het bestaan van een ODP van het koolwitje bekend (Klijnstra en Schoonhoven, Entomol. Exp. Appl. 45, 227-239 (1987)). Tot nu toe echter was een daadwerkelijke insectenbestrijding op basis van dergelijke ODP's niet mogelijk, omdat de aard van de werkzame stoffen niet bekend was en deze ook niet in zinvolle hoeveelheden konden worden bereid.

Gevonden is nu een groep verbindingen die een afschrikkende werking heeft op bepaalde vlinderachtigen, in het bijzonder van de familie Pieridae, meer in het bijzonder van het geslacht *Pieris*.

De voor de insectenbestrijding te gebruiken verbindingen volgens
 5 de uitvinding zijn *N*-acyl-antranilzuurverbindingen met formule 1, waarin R^1 t/m R^9 onafhankelijk van elkaar een waterstofatoom of halogeenatoom, een C_1 - C_6 -alkylgroep, fenylgroep, hydroxylgroep, C_1 - C_6 -alkoxygroep of C_1 - C_7 -acyloxygroep of een suikerrest voorstellen, waarbij twee naburige
 10 groepen van R^1 t/m R^9 ook een C_1 - C_3 -alkyleendioxygroep kunnen voorstellen; X een directe binding, een eventueel met een of meer C_1 - C_3 -alkylgroepen of hydroxylgroepen gesubstitueerde C_1 - C_3 -alkyleen-, C_2 - C_3 -alkenyleen- of C_2 - C_3 -alkynyleen-groep voorstelt;
 Y een waterstofatoom of een C_1 - C_6 -alkylgroep voorstelt; en
 Z een waterstofatoom, een methylgroep, hydroxylgroep, C_1 - C_6 -alkoxygroep,
 15 mercaptogroep, C_1 - C_6 -alkylthiogroep, aminogroep of mono- of di-(C_1 - C_3 -alkyl)aminogroep voorstelt, of een zout daarvan.

De hierboven genoemde alkyl- en alkoxygroepen kunnen al dan niet vertakt en eventueel onverzadigd of met hydroxylgroepen gesubstitueerd zijn. Het betreft in het bijzonder C_1 - C_3 -alkyl- en -alkoxygroepen. De
 20 genoemde acylgroepen kunnen eveneens al dan niet vertakt en al dan niet verzadigd zijn. Voorbeelden zijn formyl, acetyl, acryloyl en benzoyl.

De ringsubstituenten R^1 t/m R^9 zijn in de volgens de uitvinding toe te passen verbindingen bij voorkeur gekozen uit waterstof, methyl, hydroxy, methoxy, methyleendioxy en via zuurstof gebonden suikerresten.
 25 Onder suikerresten worden hier verstaan de door verbreking van een H-O-binding van een C_4 - C_{12} -koolhydraat of -suikeralcohol, in het bijzonder van een hexose, gevormde rest. Bij voorkeur zijn R^2 , R^6 , R^7 , en vooral R^4 , hydroxylgroepen. R^1 , R^3 , R^5 en R^9 zijn bij voorkeur waterstof. R^8 is bij voorkeur waterstof, hydroxy of O - β -glucopyranosyl.

30 De groep X is bij voorkeur een ethyleen, ethenyleen (vinyleen) of ethynyleengroep. De voorkeur hebben verbindingen waarin X een vinyleengroep is, d.w.z. gesubstitueerd *N*-cinnamoylantranilzuur en derivaten daarvan. De vinyleengroep heeft de *cis*- of *trans*-configuratie.

35 De groep Y is bij voorkeur methyl of waterstof, en met meer voorkeur waterstof. De groep Z is bij voorkeur hydroxy of een zoutvorm daarvan, of C_1 - C_3 -alkoxy.

De hierboven beschreven verbindingen zijn grotendeels nieuwe verbindingen. Enkele volgens de uitvinding bruikbare verbindingen zijn

bekend, namelijk de *N*-cinnamoyl-antranilzuurverbindingen (avenantramide-alkaloïden) met formule 1, waarin $R^1 = R^4 = R^5 = R^8 = R^9 = Y = H$, $R^7 = Z = OH$ en $X = CH=CH$, met specifieke combinaties van $R^2 = H/OH$, $R^3 = H/OH$ en $R^6 = H/OH/OCH_3$ (F.W. Collins en W.J. Mullin, *J. Chromatography*, 445, 363-370 (1988)); enige aanwijzing omtrent de bruikbaarheid als bestrijdings-

De uitvinding heeft ook betrekking op de hierboven beschreven verbindingen op zichzelf welke nieuwe verbindingen zijn. Het betreft in het bijzonder de *N*-acyl-antranilzuurverbindingen met formule 1, waarin: R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 en R^9 onafhankelijk van elkaar een waterstofatoom, een halogeenatoom, een C_1 - C_6 -alkylgroep, C_1 - C_3 -hydroxyalkylgroep, fenylgroep, hydroxylgroep, C_1 - C_6 -alkoxygroep, C_1 - C_7 -acyloxygroep of een suikerrest voorstellen en R^4 een hydroxylgroep, C_1 - C_6 -alkoxygroep of C_1 - C_7 -acyloxygroep voorstelt, waarbij twee naburige groepen van R^1 t/m R^9 ook een C_1 - C_3 -alkyleendioxygroep kunnen voorstellen;

X een vinyleengroep voorstelt;

Y een waterstofatoom of een C_1 - C_6 -alkylgroep voorstelt; en

Z een waterstofatoom, een methylgroep, hydroxylgroep, C_1 - C_6 -alkoxygroep, mercaptogroep, C_1 - C_6 -alkylthiogroep, aminogroep of mono- of di- (C_1 - C_3 -alkyl)aminogroep voorstelt;

of een zout daarvan.

Bijzondere voorkeur gaat naar dergelijke *N*-acyl-antranilzuurverbindingen met formule 1, waarin R^1 , R^3 , R^5 en R^9 ieder een waterstofatoom voorstellen, R^2 , R^4 , R^6 en R^7 ieder een hydroxylgroep voorstellen, R^8 een waterstofatoom, een hydroxylgroep of een glucopyranosylgroep voorstelt, Y een waterstofatoom en Z een hydroxylgroep voorstelt.

In het bijzonder heeft de uitvinding betrekking op:

I: een verbinding met formule 1, waarin R^1 , R^3 , R^5 , R^9 en Y waterstof voorstellen, R^2 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 en Z hydroxyl voorstellen en X vinyleen ($-CH=CH-$) voorstelt (*trans*-2-[3-(3,4,5-trihydroxyfenyl)propenoylamino]-3,5-dihydroxybenzoëzuur, hierna ook aangeduid als miriamide);

II: een verbinding met formule 1, waarin R^1 , R^3 , R^5 , R^8 , R^9 en Y waterstof voorstellen, R^2 , R^4 , R^6 , R^7 en Z hydroxyl voorstellen en X $-CH=CH-$ voorstelt (*trans*-2-[3-(3,4-dihydroxyfenyl)propenoylamino]-3,5-dihydroxybenzoëzuur, hierna ook aangeduid als 5-dehydroxy-miriamide);

III: een verbinding met formule 1, waarin R^1 , R^3 , R^5 , R^9 en Y waterstof voorstellen, R^2 , R^4 , R^6 , R^7 en Z hydroxyl voorstellen, R^8 een 0- β -glucopyranose en X $-CH=CH-$ voorstelt (*trans*-2-[3-(3,4-dihydroxy-5- β -gluco-

9202076

pyranosyloxyfenyl)propenoylamino]-3,5-dihydroxybenzoëzuur, hierna ook aangeduid als miriamide-5-glucoside); en

IV: een verbinding met formule 1, waarin R^1 , R^3 , R^5 , R^9 en Y waterstof voorstellen, R^2 , R^4 , R^6 , R^7 en R^8 hydroxyl voorstellen, X vinyleen (-CH=CH-) voorstelt en Z methoxy voorstelt: (*trans*-methyl-2-[3-(3,4,5-trihydroxyfenyl)propenoylamino]-3,5-dihydroxybenzoaat, hierna ook aangeduid als miriamide-methylester).

De structuur van de verbindingen volgens de uitvinding is opgehelderd met behulp van UV-, IR-, massa-, ^1H -NMR en ^{13}C -NMR-spectroscopie. De spectrale gegevens van verbinding I (miriamide) worden hieronder bij wijze van voorbeeld vermeld:

UV-absorptie: λ_{max} (methanol): 358 nm

λ_{max} (methanol + spoortje zuur): 337 nm

IR: geen ester-absorptie

MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ is 346,0572 overeenkomend met een brutoformule van $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_8$.

NMR: de ^1H -NMR- en ^{13}C -NMR-spectra van verbinding I zijn weergegeven in respectievelijk figuren 1 en 2.

Het ^1H -NMR-spectrum van verbinding II (dehydroxymiriamide) is weergegeven in figuur 3.

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen volgens een op zichzelf bekende chemische synthese worden bereid. De verbindingen kunnen bijvoorbeeld worden bereid door reactie van een ester van een op geschikte wijze gesubstitueerde antranilzuurester met formule 2 met een reactief derivaat, bijvoorbeeld een zuurchloride, van een op geschikte wijze gesubstitueerd aromatisch carbonzuur met formule 3 volgens figuur 4 van figuur 4. In de formules van figuur 4 hebben R^1 t/m R^9 , X en Y de eerder genoemde betekenissen en stelt R bij voorbeeld een alkyl- of benzylgroep voor. Voorzover in het produkt met formule 1 deze symbolen echter een hydroxylgroep of een met hydroxy gesubstitueerde groep (zoals een suikerrest) voorstellen, is deze hydroxylgroep in de uitgangsstoffen met formules 2 en 3 bij voorkeur beschermd, bij voorbeeld in de vorm van een methoxy-, benzyloxy- of acetoxygroep. Op op zichzelf bekende wijze, bij voorbeeld door reductie of hydrolyse, kunnen vervolgens in het produkt met formule 1' hieruit de hydroxyverbindingen worden verkregen. De groep COOR van de verbinding met formule 1' kan zo nodig door hydrolyse, reductie, omestering, amidering of thiolering in de gewenste groep COZ, waarbij Z de eerder genoemde betekenis heeft, van het produkt met formule 1 worden omgezet.

De bij een dergelijke synthese benodigde verbindingen met formules 2 en 3 kunnen op bekende wijze worden bereid. De antranilzuurester met formule 2 kan bij voorbeeld worden bereid door nitrering van een geschikte benzoëzure ester met formule 4 tot de nitroverbinding met formule 5, welke vervolgens door reductie, bij voorbeeld met waterstof en een katalysator, en voor het geval Y een alkylgroep voorstelt gevolgd door alkylering, in het amine met formule 2 kan worden omgezet, zoals weergegeven in figuur 5. Het zuurchloride met formule 3 kan uit het overeenkomstige carbonzuur worden verkregen.

10 Bij wijze van voorbeeld is de synthese van dehydroxymiriamide (bovengenoemde verbinding II) uitgaande van in de handel verkrijgbaar 3,4-dimethoxykaneelzuur en methyl-3,5-dimethoxybenzoaat in het schema van figuur 6 weergegeven. In geval van miriamide-5-glucoside (verbinding III) kan 3-hydroxy-4-methoxykaneelzuur (ferulazuur) eerst worden omgezet met
15 α -D-glucopyranosylbromide-tetra-acetaat onder vorming van 3-(tetraacetylglucopyranosyloxy)-4-methoxykaneelzuur, waarna dezelfde stappen van het schema van figuur 6 worden uitgevoerd.

De verbindingen volgens de uitvinding hebben een sterke eileg-
afschrikkende werking voor *P. brassicae*. In tabel A is deze werking bij
20 wijze van voorbeeld voor de verbindingen I, II, III en IV weergegeven. De verbindingen waren daarbij in de vermelde hoeveelheden via een methanolische oplossing op de bovenzijde van bladeren van spruitkool (*Brassica oleracea* L.) aangebracht. Het aantal eipakketten dat respectievelijk op de met de onderzochte verbinding behandelde bladeren en de controle-
25 bladeren (alleen methanol) werd afgezet is voor 6-12 herhalingen vermeld. Ter vergelijking is tevens de werking vermeld van de wasvloeistof die is verkregen door behandeling van eieren van *P. brassicae* met methanol en van een aantal HPLC-fracties.

TABEL A

Ovipositie op bladeren van *Brassica oleracea* door koolwit-vrouwtjes (*Pieris brassicae*) in keuzesituaties.

5	behandeling	dosis (µg)	controle bladeren	behandelde bladeren	p ¹	n ²
10	wasvloeistof (150 eitjes)	170	46	26	0,05	6
	fractie A	149	63	6	0,025	6
	fractie B	43	135	46	0,01	12
	fractie B'	43	109	16	0,001	12
	fractie C	27	48	33	NS ³	6
	fractie D	20	52	33	NS ³	6
15	verbinding I	2	30	6	0,025	6
	verbinding II	3	90	5	0,025	6
	verbinding III	15	57	23	0,025	6
	verbinding IV	3	79	25	0,025	8
20	verbinding V ⁴	3	59	52	NS ³	8

- 1 maximale waarschijnlijkheid volgens Wilcoxon-test (S. Siegel, Non-parametric Statistics for Behavioral Sciences, John Wiley, New York (1956)); verondersteld is een gelijkmatige verdeling over behandelde bladeren en controle-bladeren;
- 25 2 aantal kooien met elk 10 vrouwtjes dat per dag werd gebruikt;
- 3 niet significant;
- 4 3,5,3',4',5'-penta-0-methyl-miriamide-methylester.

De uitvinding heeft tevens betrekking op de toepassing van de hierboven beschreven *N*-acyl-antranilzuurverbindingen bij de bestrijding van insecten, in het bijzonder van de orde Lepidoptera, meer in het bijzonder van de familie Pieridae, meer in het bijzonder van het geslacht *Pieris*. De verbindingen zijn niet alleen effectief voor het afschrikken van koolwitjes (*Pieris brassicae*), maar ook van knollenwitjes (*Pieris rapae*). De bestrijding kan op elke geschikte wijze plaats vinden, bij voorbeeld door aanstippen of besproeien van bladeren van te beschermen gewassen met een waterige of alcoholische oplossing van een of meer van de *N*-acyl-antranilzuurverbindingen. De verbindingen hebben in vergelijking met andere feromonen een zeer hoge persistentie, in het veld meer dan 1 week. Als gevolg van de zeer lange persistentie kan met een gering aantal handelingen gedurende het groeiseizoen worden volstaan.

Van de verbindingen volgens de uitvinding kan doelmatig bij voorbeeld 0,1 tot 50 µg per blad van het te beschermen gewas worden toegepast. Per hectare gewas kan aldus 1-200 g, in het bijzonder ongeveer

10-100 g van de *N*-acylantranilzuurverbindingen worden toegepast. De toepassing van deze verbindingen kan eventueel worden gecombineerd met andere bestrijdingsmiddelen of met planten langs het veld die de te bestrijden insecten aanlokken.

- 5 De uitvinding heeft ook betrekking op een gewasbeschermingsmiddel dat als werkzame stof ten minste een *N*-acyl-antranilzuurverbinding zoals hierboven beschreven bevat. De middelen volgens de uitvinding kunnen de *N*-acyl-antranilzuurverbindingen afzonderlijk of gemengd bevatten. De middelen kunnen tevens andere werkzame stoffen bevatten. De middelen
10 bevatten met voordeel verder oplosmiddelen en/of vulstoffen; geschikte oplosmiddelen zijn water, kleine alcoholen, zoals methanol, kleine polyolen, zoals glycol en glycerol, en mengsels daarvan. De middelen kunnen verdere hulpstoffen bevatten, bijvoorbeeld stoffen die de verspreiding of de hechting op bladeren bevorderen, bij voorbeeld een polyoxyethyleen.
15 De werkzame stof kan in elke gewenste concentratie aanwezig zijn, bij voorbeeld in een concentratie van 1 mg tot 10 g per liter, meer in het bijzonder van 10-100 mg per liter.

Voorbeeld I

- 20 *Bereiding van trans-methyl-2-[3-(3,4,5-trimethoxyfenyl)propenoyl-amino]-3,5-dimethoxybenzoaat (pentamethylmiramide-methylester)*

a: Methyl-2-amino-3,5-dimethoxybenzoaat (figuur 5)

- Methyl-3,5-dimethoxybenzoaat werd in een drievoudige hoeveelheid (m/m) azijnzuuranhydride opgelost. Na koeling tot ongeveer 10°C werd hieraan onder voortdurend koelen in 2 uur tijd een viervoudige hoeveelheid geconcentreerd salpeterzuur toegedruppeld (temperatuur 8-15°C).
25 Aansluitend werd nog 1 uur geroerd. Na kristallisatie uit methanol werd een opbrengst van 80% methyl-3,5-dimethoxy-2-nitro-benzoaat verkregen.

- Het aldus verkregen methyl-3,5-dimethoxy-2-nitro-benzoaat werd in een Parr-apparaat opgelost in een 15-voudige hoeveelheid methanol/THF
30 (1/1). De oplossing werd 5 dagen onder een waterstofdruk van 4 bar met 10% Pd/C behandeld. Naast enig niet-omgezette nitroverbinding werd een opbrengst van 62% van methyl-2-amino-3,5-dimethoxybenzoaat verkregen.

b: 3,4,5-Trimethoxykaneelzuurchloride

- 3,4,5-Trimethoxykaneelzuur werd opgelost in een 3-voudige
35 hoeveelheid benzeen en aan de oplossing werd een 2-voudige hoeveelheid thionylchloride toegevoegd. Na 2 uur refluxen en opwerken werd het zuurchloride in een opbrengst van 91% verkregen.

9202078

c: Methyl-2-[3-(3,4,5-trimethoxyfenyl)propenoylamino]-3,5-dimethoxybenzoaat (figuur 4)

De bij stap a verkregen aminoverbinding werd in een 8-voudige hoeveelheid droge dichloormethaan opgelost onder argon. Na toevoegen van een equivalente hoeveelheid triethylamine werd in 30 minuten een oplossing van het in stap b verkregen zuurchloride in een 8-voudige hoeveelheid droge dichloormethaan onder voortdurend roeren toegedruppeld. De oplossing werd nog 16 uur bij kamertemperatuur geroerd. Na opwerken en kristallisatie uit ethylacetaat werd een opbrengst van 80% van de titelverbinding verkregen.

¹H-NMR (Bruker, 200 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 3,79 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,87 (3H, s), 3,88 (18 H, s), 6,81 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,81 (1H, d, J = 15,7 Hz) 6,91 (3H, bs), 7,50 (1H, d, J = 15,7 Hz).

¹³C-NMR (50 MHz, CD₃OD): δ (ppm): 52,33, 55,65, 56,09, 60,88, 103,14, 104,60, 105,03 (2x), 119,72, 120,01, 126,55, 130,33, 139,59, 141,76, 153,29 (2x), 154,18, 157,59, 164,20, 167,44.

Voorbeeld II

Bereiding van trans-methyl-2-[3-(3,4,5-trihydroxyfenyl)propenoylamino]-3,5-dihydroxybenzoaat (miramide-methylester)

Methyl-2-[3-(3,4,5-trimethoxyfenyl)propenoylamino]-3,5-dimethoxybenzoaat dat werd bereid volgens voorbeeld I werd opgelost in droge dichloormethaan en de oplossing werd tot -78°C gekoeld. Na toevoeging van 5 equivalenten boortribromide liep de temperatuur langzaam op tot 0°C. Na verwijdering van het reagens en het oplosmiddel werd een opbrengst van 80% van de titelverbinding verkregen.

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 3,83 (3H, s), 6,55 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,59 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,64 (2H, bs), 6,89 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,45 (1H, d, J = 15,5 Hz).

¹³C-NMR (CD₃OD): δ (ppm): 52,97, 108,66 (2x), 110,09 (2x), 117,82, 119,69, 126,12, 127,11, 137,26, 144,59, 147,13 (2x), 153,71, 157,24, 168,31, 169,29.

Voorbeeld III

Bereiding van trans-2-[3-(3,4,5-trihydroxyfenyl)propenoylamino]-3,5-dihydroxybenzoëzuur (miramide)

a: 2-[3-(3,4,5-Trimethoxyfenyl)propenoylamino]-3,5-dimethoxybenzoëzuur
Methyl-2-[3-(3,4,5-trimethoxyfenyl)propenoylamino]-3,5-dimethoxy-

benzoaat bereid volgens voorbeeld I werd opgelost in methanol/water met een 10%'s overmaat kaliumhydroxide. Na 60 uur roeren bij kamertemperatuur werd de oplossing aangezuurd met 1N zoutzuur. Het neerslag werd afgezogen en gewassen met water. Na drogen werd het produkt opgeroerd in dichloormethaan. Na droogdampen en drogen van het residu werd 79% van het verzepte produkt verkregen.

b: 2-[3-(3,4,5-trihydroxyfenyl)propenoylamino]-3,5-dihydroxybenzoëzuur

Aan een geroerde suspensie van het bij stap a verkregen gemethyleerde produkt in een 30-voudige hoeveelheid droge dichloormethaan werden bij -78°C in 15 minuten 7 equivalenten boortribromide onder argon toegevoegd. Na opwarmen tot 0°C werd nog 2 uur bij die temperatuur geroerd. Vervolgens werd in 10 minuten een 30-voudige hoeveelheid van 1N zoutzuur toegevoegd. Deze oplossing werd nog 5 minuten doorgeroerd. Het dichloormethaan werd afgedampd en het residu werd afgecentrifugeerd. Het neerslag werd driemaal met 0,05N HCl en driemaal met water gewassen. Het residu werd in absolute ethanol watervrij gemaakt: opbrengst 80%. De ¹H-NMR- en ¹³C-NMR-spectra zijn weergegeven in figuren 1 en 2.

Conclusies

1. Toepassing van een *N*-acyl-antranilzuurverbinding met formule 1, waarin:

R^1 t/m R^9 onafhankelijk van elkaar een waterstofatoom, halogeenatoom, C_1 - C_6 -alkylgroep, fenylgroep, hydroxylgroep, C_1 - C_6 -alkoxygroep, C_1 - C_7 -acyloxygroep of een suikerrest voorstellen, waarbij twee naburige groepen van R^1 t/m R^9 ook een C_1 - C_3 -alkyleendioxygroep kunnen voorstellen;

X een directe binding of een eventueel met een of meer C_1 - C_3 -alkylgroepen of hydroxylgroepen gesubstitueerde C_1 - C_3 -alkyleen-, C_2 - C_3 -alkenyleen- of C_2 - C_3 -alkynyleen-groep voorstelt;

Y een waterstofatoom of een C_1 - C_6 -alkylgroep voorstelt; en

Z een waterstofatoom, methylgroep, hydroxylgroep, C_1 - C_6 -alkoxygroep, mercaptogroep, C_1 - C_6 -alkylthiogroep, aminogroep of mono- of di- $(C_1$ - C_3 -alkyl)aminogroep voorstelt, of een zout daarvan, bij de bestrijding van insecten, in het bijzonder van de orde Lepidoptera, meer in het bijzonder van de familie Pieridae, meer in het bijzonder van het geslacht *Pieris*.

2. Toepassing volgens conclusie 1, waarbij X een vinyleengroep voorstelt.

3. Toepassing volgens conclusie 1 of 2, waarbij Y een waterstofatoom of een methylgroep, in het bijzonder een waterstofatoom voorstelt.

4. Toepassing volgens een der conclusies 1-3, waarbij Z een hydroxylgroep of een C_1 - C_3 -alkoxygroep voorstelt.

5. Toepassing volgens een der conclusies 1-4, waarbij R^1 en R^3 een waterstofatoom en R^2 en R^4 een hydroxylgroep voorstellen.

6. Toepassing volgens een der conclusies 1-5, waarbij R^5 en R^9 een waterstofatoom en R^6 en R^7 een hydroxylgroep voorstellen, en R^8 een waterstofatoom, een hydroxylgroep of een β -glucopyranosylgroep voorstelt.

7. *N*-Acyl-antranilzuurverbinding met formule 1, waarin:

R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 en R^9 onafhankelijk van elkaar een waterstofatoom, halogeenatoom, C_1 - C_6 -alkylgroep, fenylgroep, hydroxylgroep, C_1 - C_6 -alkoxygroep, C_1 - C_7 -acyloxygroep of een suikerrest voorstellen, R^4 een hydroxylgroep, C_1 - C_6 -alkoxygroep of C_1 - C_7 -acyloxygroep voorstelt, waarbij twee naburige groepen van R^1 t/m R^9 ook een C_1 - C_3 -alkyleendioxygroep kunnen voorstellen;

X een vinyleengroep voorstelt;

Y een waterstofatoom of een C_1 - C_6 -alkylgroep voorstelt; en

Z een waterstofatoom, methylgroep, hydroxylgroep, C₁-C₆-alkoxygroep, mercaptogroep, C₁-C₆-alkylthiogroep, aminogroep of mono- of di-(C₁-C₃-alkyl)aminogroep voorstelt;

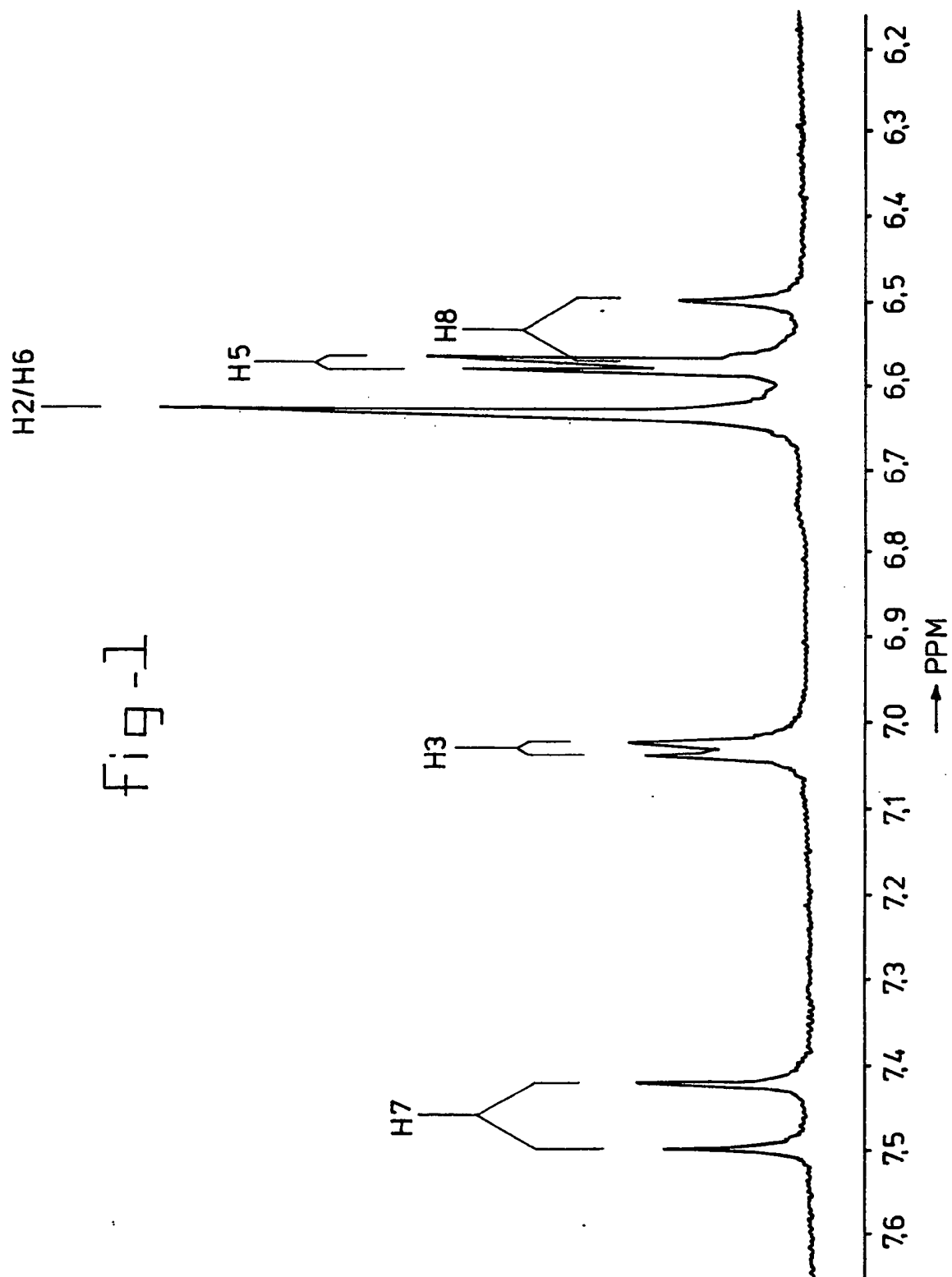
of een zout daarvan.

- 5 8. *N*-Acyl-antranilzuurverbinding volgens conclusie 7, waarbij R¹, R³, R⁵ en R⁹ ieder een waterstofatoom voorstellen, R², R⁴, R⁶ en R⁷ ieder een hydroxylgroep voorstellen, R⁸ een waterstofatoom, hydroxylgroep of glucopyranosylgroep voorstelt, Y een waterstofatoom en Z een hydroxylgroep of een C₁-C₃-alkoxygroep voorstelt.

- 10 9. Gewasbeschermingsmiddel dat als werkzame stof ten minste een *N*-acyl-antranilzuurverbinding volgens een der conclusies 1-8 bevat.

9202078

fig-1



9202078

fig-2

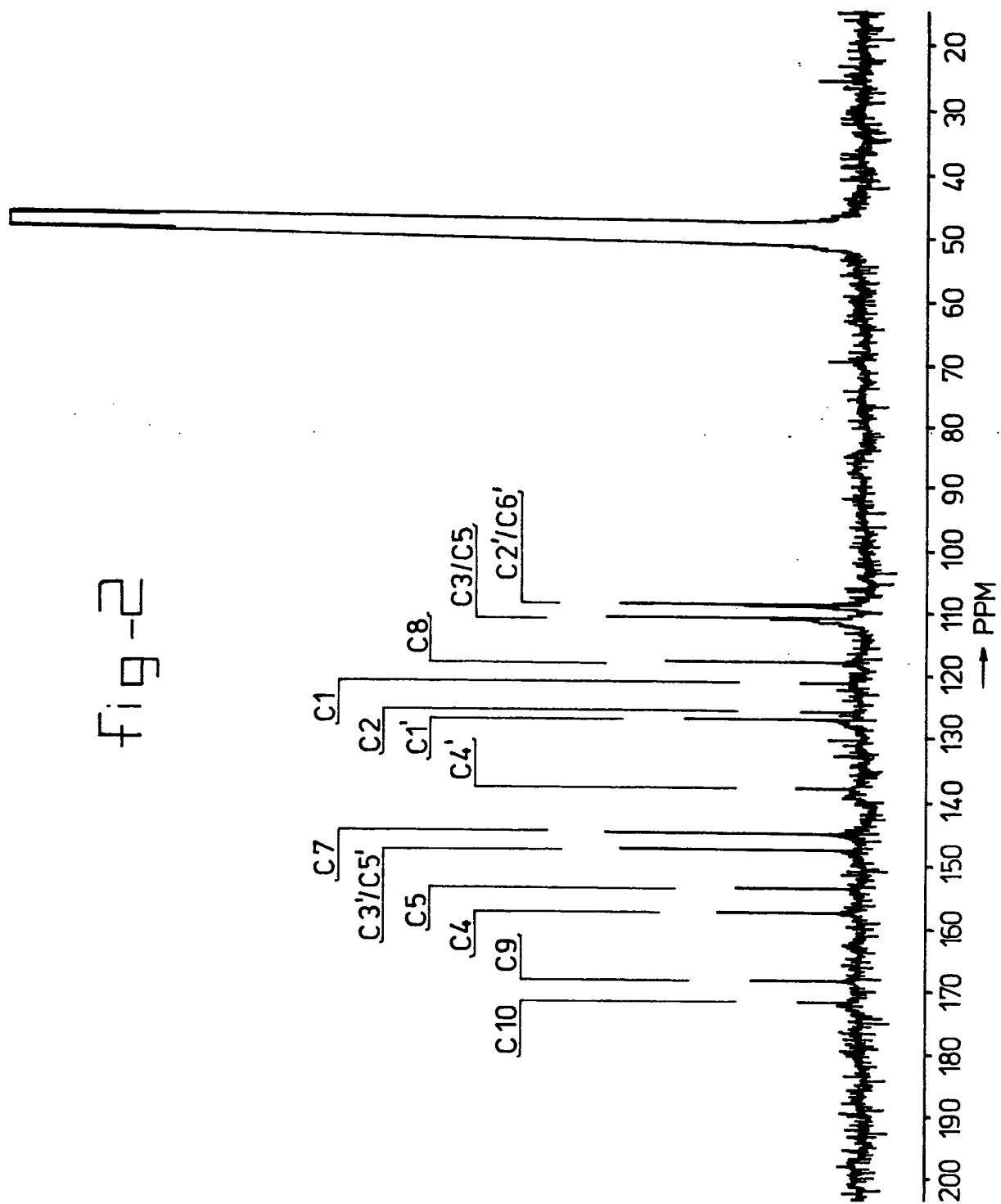
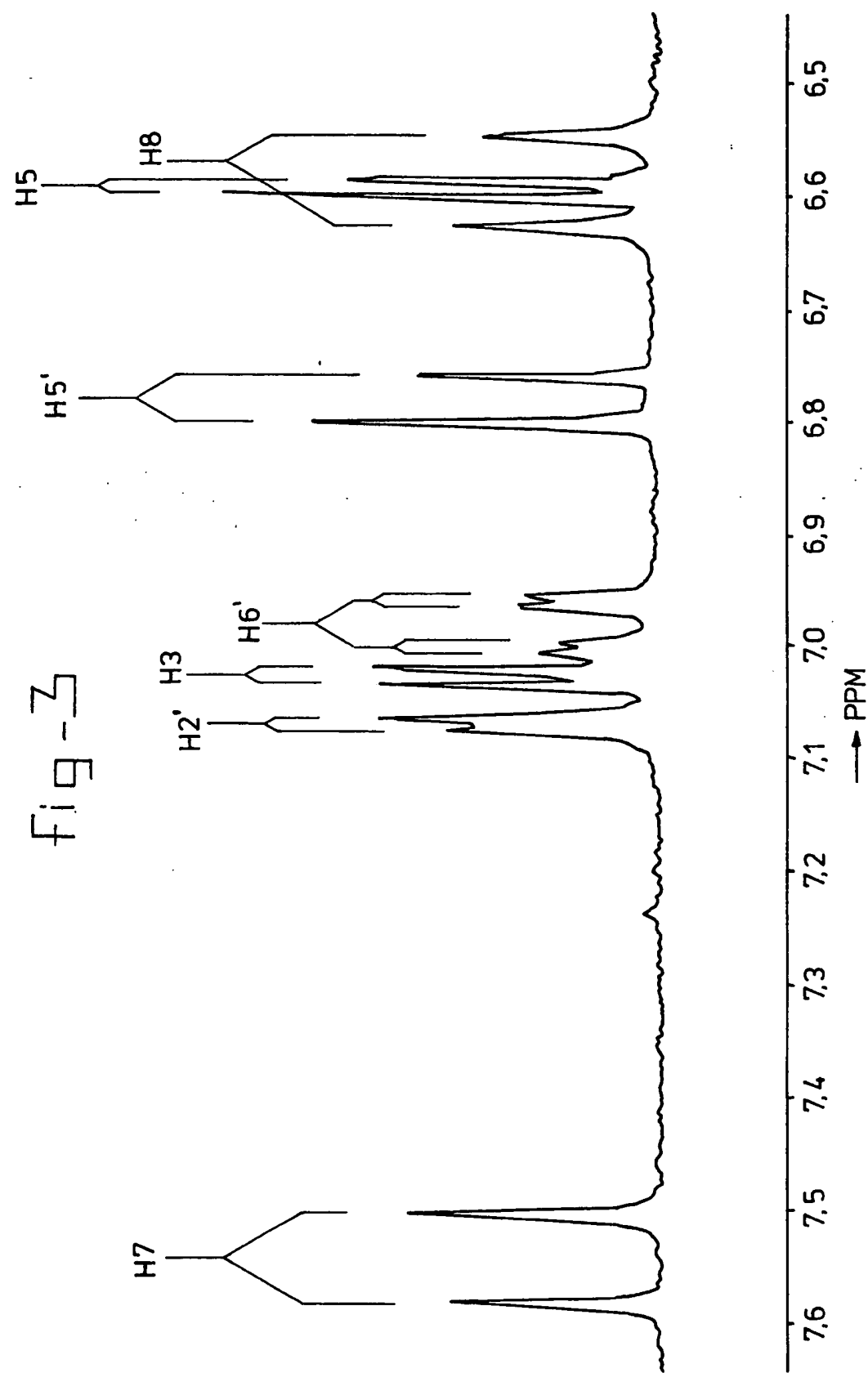


fig-3



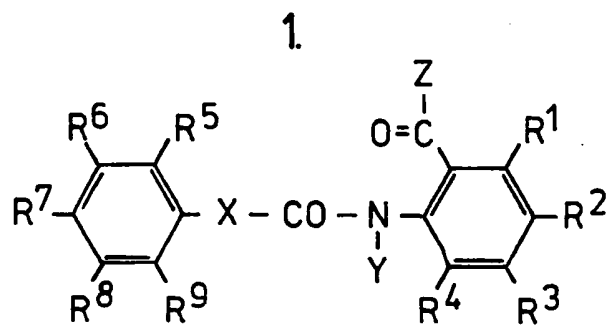


fig - 4

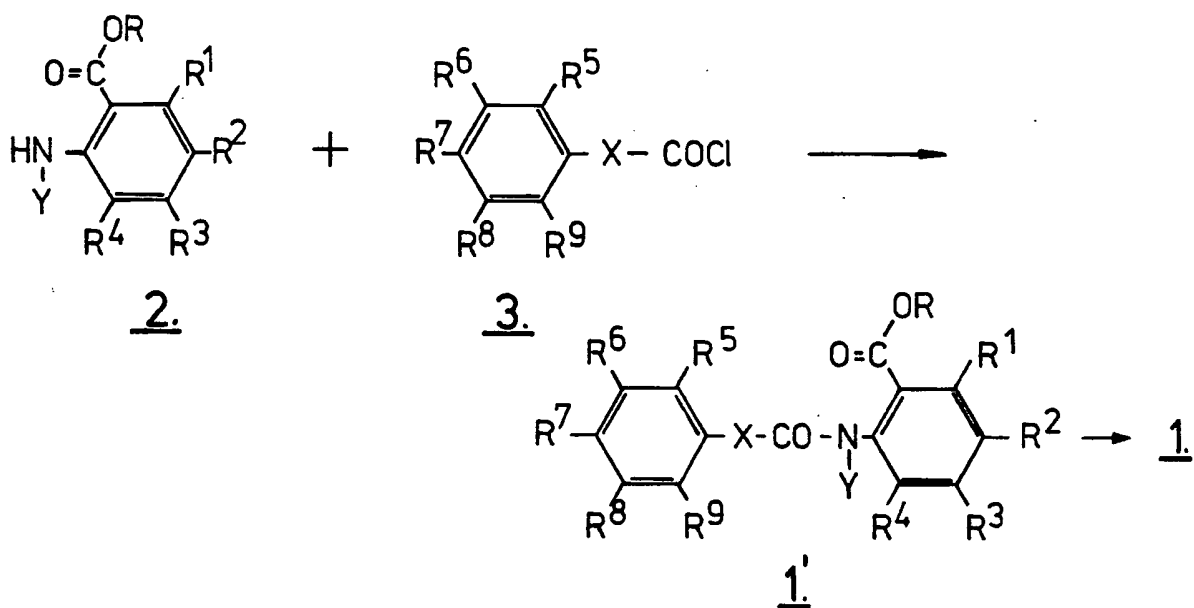


fig - 5

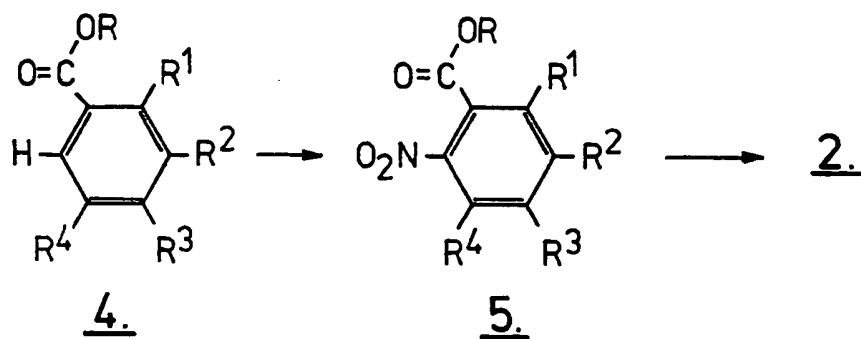
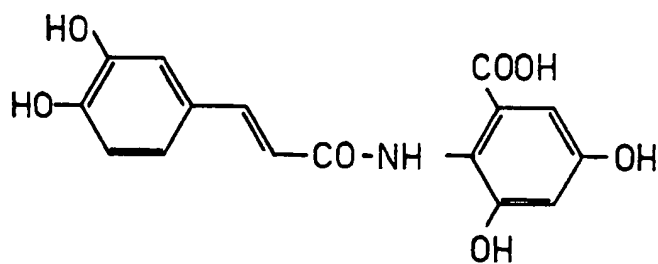
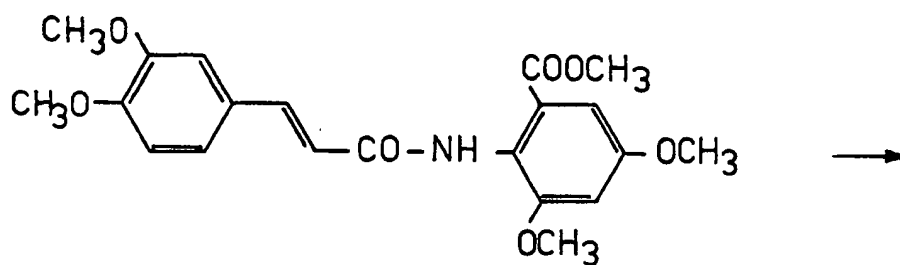
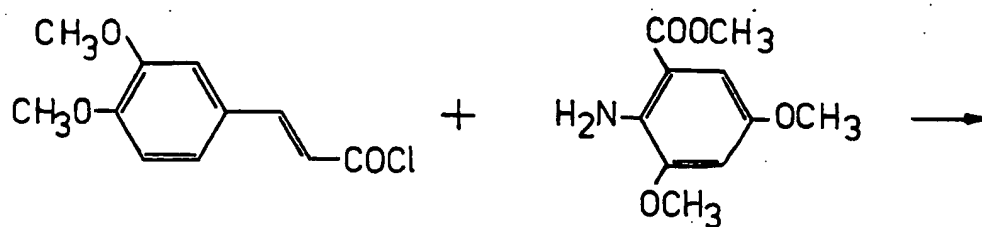
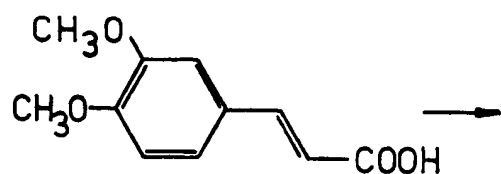


fig-6



THIS PAGE BLANK (USPTO)